Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Roemer

Über die individuelle Konstanz der Chromatinanhänge an den Kernen der neutrophilen Granulozyten beim Menschen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Onnen Schweers
aus Duisburg

7167

1962

Aus der Universitäts - Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. H. R o e m e r

ÜBER
DIE INDIVIDUELLE KONSTANZ DER CHROMATIN-ANHÄNGE AN DEN KERNEN DER NEUTROPHILEN GRANULOZYTEN BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Onnen S c h w e e r s
aus Duisburg
1962

Dekan: Professor Dr. ~~E. T o n u t t i~~ K. Brecht

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H.J. S p e c h t e r

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. R o e m e r

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSÜBERSICHT

A. Einführung 1

I Einleitung
II Sichtung des Schrifttums

B. Material 6

I Einteilung
II Entnahme
III Fixierung
IV Färbung

C. Methodik 8

I Differenzierung
II Leukozytenbeurteilung
III Auswertung

D. Ergebnisse 12

Gruppe a
Gruppe b
Gruppe c
Gruppe d
Sonstige Ergebnisse

E. Diskussion der Ergebnisse 20

F. Zusammenfassung 24

G. Tabellen
Gruppe a 25
Gruppe b 30
Gruppe c und d 32

H. Literaturverzeichnis 43

Meinem Vater zum Gedenken

A. EINFÜHRUNG

I. Einleitung

Die reichhaltige und gründliche Erforschung der Blutmorphologie konnte vor einigen Jahren die Meinung berechtigt erscheinen lassen, daß auf diesem Gebiete wohl nichts grundsätzlich Neues mehr zu finden sei. Zu groß schien die Zahl der Forscher, zu kritisch ihre Beobachtungen, als daß wesentliche Formen und Strukturen hätten unbeachtet bleiben können. Und dennoch wurden 1954 durch die Entdeckung der Chromatinanhänge an den polymorphkernigen Leukozyten der Blutdiagnostik wieder neue Fragen und Aufgaben gestellt.

Den Anstoß hierzu gaben BARR und BERTRAM (1), als sie 1949 am Nervus hypoglossus einer Katze elektrophysiologische Experimente mit nachfolgender histologischer Untersuchung anstellten. Dabei fanden sie - jedoch nur bei weiblichen Tieren - nukleolusnahe oder der Innenseite der Zellmembran anliegende, stark basophil gefärbte Chromatinkörper. Eine große Zahl von Forschern bestätigte an Zellen verschiedener Organe diese Befunde, bis DAVIDSON und SMITH (2) 1954 sie auch für die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten des Menschen als zutreffend nachwiesen. Sie fanden die kennzeichnenden Chromatinkörper nicht in den Kernen, sondern als keulenförmige Anhänge bzw. Ausstülpungen. Hinzu kam, daß auch im Blute des Mannes solche Anhänge gefunden wurden, wenn auch in kennzeichnender Differenz.

Mit diesen Erkenntnissen wurde in erster Linie der Intersexualitätsforschung ein gewaltiger Auftrieb gegeben, aber auch andere Zweige der Medizin griffen die Möglichkeiten, die sich anboten, auf, so die Tumordiagnostik (3) und die pränatale Geschlechtserkennung (4). Um einen tieferen Einblick in diese diagnostischen Möglichkeiten zu gewinnen, erschien es mir nützlich und lehrreich, Untersuchungen über die individuelle Konstanz der Chromatinanhänge an den Kernen der neutrophilen Granulozyten beim Menschen durchzuführen.

II. Sichtung des Schrifttums

In einer zusammenfassenden Arbeit wies A. PRADER (5) auf die große Bedeutung hin, die einer rechtzeitigen Diagnose von angeborener somatischer Intersexualität zukommt, um noch eine zweckmäßige körperliche und erzieherische Behandlung mit guter Prognose einleiten zu können.

Die Bestimmungsmethoden des Kerngeschlechts sind somit nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer Bedeutung; denn bisher boten nur Probelaparatomie, Probeexzision und histologische Untersuchung die einzige Möglichkeit, das wahre Geschlecht der Intersexe zu bestimmen. Zwar gelang es 1959 erstmals FORD und Mitarbeitern (5) die menschlichen Geschlechtschromosomen in somatischen Zellkernen darzustellen, aber der dazu nötige Aufwand an Spezialeinrichtungen läßt diese Methode in der Praxis zunächst noch undurchführbar bleiben.

Aus diesem Grunde galt es, die Bestimmungsmethoden des Kerngeschlechts zu präzisieren. Als einfachste in ihrer Anfertigung und Auswertung stellten sich der Blutausstrich sowie die Schleimhautabstriche aus Mund und Vagina heraus, zumal diese Methoden es dem Arzt erlauben, einen Verdacht auf Intersexualität durch einen unauffälligen Eingriff zu prüfen. Gerade auf diese psychische Schonung weist HIENZ (6) mit Nachdruck hin. Mund- und Vaginalabstriche aber sind ohne entsprechende Vorbereitungen stets bakteriell stark verunreinigt. Zudem ist ihre Bearbeitung und die Beurteilung ihrer Epithelien ungleich schwieriger als die der Pappenheim- oder hämatoxylin-gefärbten Blutausstriche. Hinzu kommt die klarere Definition der Leukozytenanhängsel, für die SUN und ROKOFF (20) 1956 nachwiesen, daß sie Feulgen-positiv d.h. Chromatinsubstanzen sind. Diese Vorteile mögen dazu beigetragen haben, daß die Auswertung von Blutausstrichen zum meist angewandten Testverfahren wurde.

Bei den bisher erwähnten Kernanhängen handelt es sich um sehr charakteristisch geformte und gefärbte Gebilde an den Kernen der neutrophilen und eosinophilen Leukozyten, die nach ihrer Größe und Form in 4 Typen - A, B, C, D - aufgeteilt werden:

Typ A hat die Form eines an einem Faden hängenden Tropfens von etwa 2µ Länge und 1,5µ Breite - drumstick; der Faden kann doppelte Länge erreichen.

Typ B ist knotenförmig, plump stiellos, von gleicher Größe und zum Kern hin leicht eingeschnürt - sessile nodules -.

Typ C umfaßt alle möglichen Formen (Stab - Haken - Faden - Knoten - Tropfen -), ist jedoch eindeutig kleiner und zarter - small clubs -.

Typ D hat die Form eines Ringes oder Tennisschlägers von der Größe des Typ A ("hohler " drumstick).

Diese Typen finden sich nun bei Frauen und Männern in kennzeichnender Verteilung insofern, als die Typen A und B fast nur bei Frauen, der Typ C bei beiden Geschlechtern, besonders zahlreich jedoch bei Männern, gefunden werden.

KOSENOW (7) ließ an je 100 Ausstrichen von Jungen und Mädchen aller Altersstufen zunächst einmal die Zahlenwerte der einzelnen Anhangstypen feststellen, die sich bei Auszählung von 500 neutrophilen Granulozyten ergaben, und kam zu folgendem Ergebnis:

	Jungen		Mädchen	
Typ	Min.-Max.	Durchschnitt	Min.-Max.	Durchschnitt
A	0 - 4	0,4 ± 0,7	5 - 67	17,5 ± 11,0
B	0 - 5	1,0 ± 1,2	3 - 52	23,6 ± 9,9
C	7 - 111	42,0 ± 23,9	0 - 79	19,5 ± 12,5
D	0 - 2	0,2 ± 0,4	0 - 4	0,4 ± 0,7
A+B	0 - 8	1,4 ± 1,4	11 - 97	41,1 ± 17,3

WIEDEMANN (8) konnte in Blindversuchen mehrere hundert Normalpersonen als weiblich und männlich erkennen.

Bei diesen Untersuchungen stellte sich zwangsläufig die Frage nach der Herkunft und dem Wesen der Anhänge, die als Chromosomensubstanz anzusprechen waren, da sie die Feulgen'sche Nuclealfärbung zeigten (20).

Die Vermutung aber, die Anhänge vom Typ A und B enthielten die Geschlechtschromosomen XX, mußte aufgegeben werden, denn was sollte dann der Typ C darstellen? Man dachte an XY. Aber wi waren dann die A- und B- Typen bei männlichen Individuen zu erklären? All diese Fragen ließen die Zweifel berechtigt erscheinen, in den Anhängen Träger des Geschlechtschromatins zu sehen (9). Dabei ging HIENZ (6) von der Überlegung aus, daß, wenn die Chromatinkörper Träger der XX- Chromosomen wären, dann jede Zelle diese Zeichen aufweisen müßte und nicht nur ein gewisser Prozentsatz, da jeder Kern einen vollen Chromosomensatz habe - also auch die Geschlechtschromosomen enthalte. Vielmehr nahm er in den Anhängen den Ausdruck eines geschlechtsspezifischen Stoffwechselgeschehens an, da Gewebe mit regerem Stoffwechsel auch eine höhere Zahl besagter Chromatinkörper zeigten.

Eine gegenteilige Ansicht läßt sich aus den Untersuchungen von VERESCHAGIN (4) ableiten, der mit seinen Untersuchungen auch einen Hinweis zu dieser Frage geben zu können glaubt. Er untersuchte Blutausstriche von Kreißenden und, da sich je nach Geschlecht des Kindes kennzeichnende Differenzen ergaben, glaubte er, aus den Kernanhängen des mütterlichen Blutes das Geschlecht des Kindes bestimmen zu können. Typ B war bei männlichen Früchten deutlich vermindert, Typ C verdoppelt und der Quotient Q +) ebenfalls herabgesetzt, wie die folgende Zusammenstellung der Durchschnittswerte von 60 nichtschwangeren und 120 schwangeren Frauen zeigt:

Foet	A	B	C	D	A+B	Q +)
—	6,4	47,1	6,0	-	53,5	8,91
♂	5,2	8,1	11,2	0,7	13,3	1,18
♀	4,4	58,0	6,0	0,3	62,4	8,79

+) $Q = \frac{A + B}{C}$

Als Ursache wurde eine hormonelle Beeinflussung der Kernanhänge vermutet in der Weise, daß die Inkrete des Foeten in den mütterlichen Kreislauf überträten und hier im Falle eines Jungen abschwächend, im Falle eines Mädchen sich verstärkend auf die Ausbildung der mütterlichen Kernanhänge auswirkten. Diese Untersuchungen wiesen also auf einen geschlechtsspezifischen, d.h. auf einen geschlechtshormonellen Einfluß hin, da der intrauterine Stoffwechsel bei männlichen und weiblichen Foeten als gleichstark angesehen werden muß.

Für eine gegenseitige Beeinflussung von Mutter und Foet spricht auch noch der Befund, den MOORE (10) - jedoch an Mundschleimhautausstrichen - machte, daß nämlich eindeutig männliche Wesen kurz nach der Geburt eine weibliche Chromatinverteilung aufweisen können.

Somit bleibt die Frage offen, ob es sich bei den Chromatinkörpern um Geschlechtschromosomen, d.h. um ein primäres oder ein tertiäres Geschlechtsmerkmal handelt. (8)

Da in jüngerer Zeit von mancher Seite jedoch Zweifel in die Aussagekraft der Kernanhänge gesetzt wurden, weil sich zum Teil starke Differenzen zwischen dem Mundepithel- und dem Leukozytentest ergaben (9, 11, 12), stellte sich die Frage, ob diese Unterschiede nicht vielleicht physiologisch und methodisch bedingt seien. Diese Frage verlangte aber als erstes eine Untersuchung darüber, ob sich die Zahl der Kernanhänge über kürzere und längere Zeiträume hinweg konstant verhält, und ob sich eine Abhängigkeit von physiologischen und pathologischen Vorgängen findet. Auf diese Frage stießen auch bereits CARATZALI und Mitarbeiter (22). Sie werteten zunächst 240 Blutausstriche von Frauen aus und fanden, daß bei 21 % der Fälle die Zahl der "drumsticks" vier und weniger betrug. Hierauf suchten sie nach einer Ursache und glaubten, sie in den Menstruationsphasen suchen zu müssen. Sie untersuchten 6 Frauen fast regelmäßig jeden 3. Tag während eines Zyklus und 5 Frauen ebenso über zwei Zyklen. Dabei kamen Sie tatsächlich zu dem Ergebnis, daß in der zweiten Zyklushälfte die Zahl der A- Anhänge summarisch um fast 50 % anstieg (580 : 834 drumsticks bei den 11 Frauen zusammen).

Sie leiteten hieraus ab, daß die Zahl der "drumsticks" mit den Zyklusphasen schwankt, und somit der Leukozytentest nicht immer eine Geschlechtsdiagnose ermöglicht.

Soweit mir bekannt ist, sind dies die einzigen fortlaufenden Untersuchungen an ein und derselben Person über einen längeren Zeitraum.

B. MATERIAL

I. Einteilung

Die Untersuchungen wurden an Blutausstrichen von 10 schwangeren und 5 nichtschwangeren, gesunden Frauen durchgeführt. Entsprechend den Intervallen, in denen die Ausstriche angefertigt wurden, mußten 4 Gruppen gebildet werden: a - b - c - d.

a) Es wurden zu einem beliebigen Zeitpunkt jeweils 4 Blutausstriche direkt hintereinander angefertigt und vollständig ausgewertet, um so erkennen zu können, in welchem Ausmaß das Ergebnis eines Blutausstriches schwanken kann.

b) Im Verlauf von 12 Stunden wurde ständlich je ein Blutausstrich angefertigt, da von den Leukozyten allgemein angenommen wird, daß ihre Zahl im Ablauf eines Tages in Abhängigkeit von Mahlzeiten, Tätigkeiten u.s.w. schwankt. Infolgedessen lag eine entsprechende Untersuchung auch für die Kernanhänge nahe.

c) Im Wochenbett steht der mütterliche Organismus im Zeichen der Schwangerschaftsrückbildung. Darum erschien gerade dieser Zeitraum geeignet, um anhand täglicher Registrierung der Kernanhänge Aussagen über ihre Schwankungen und deren Abhängigkeit machen zu können.

d) Vor der Entbindung jedoch wurden die Ausstriche in dreitägigem Abstand angefertigt, da die Schwangeren sich bereits 3 - 9 Wochen ante partum zur Verfügung stellten.

Diese Gruppeneinteilung schafft vergleichbare Kollektive, so daß ich glaube, dadurch Fehlerquellen, die nicht in der Technik der Entnahme, in Bearbeitung und Auswertung begründet liegen, erkennen zu können.

II. Entnahme

Das Blut wurde aus dem alkoholgereinigten Ohrläppchen entnommen, wobei die ersten unter leichtem Druck austretenden - oft leukozytenärmeren Tropfen abgetupft und dann der Ausstrich in üblicher Technik angefertigt wurden. Dieser hat dann eine optimale Dicke, wenn er lufttrocken in durchfallendem Lichte leicht opalesziert. Die Ausstriche wurden ausnahmslos zur gleichen Tageszeit - etwa 1 Stunde vor dem Mittagessen - angefertigt, ausgenommen die Serien der Gruppe b: F 20 - F 23.

III. Fixierung

Da ein frisch-trockener Blutausstrich äußerst wasserempfindlich ist, wurde das Präparat sofort in reinem Methylalkohol mindestens 10 Min. fixiert und dann abermals luftgetrocknet. Diese Fixierung hat den großen Vorteil, daß das Präparat im Methylalkohol bis zu 24 Stunden und sodann getrocknet mehrere Tage schadlos stehen bleiben kann - also nicht der sofortigen Bearbeitung bedarf. Nach dieser Fixierung steht es dann frei, eine der üblichen Blutfärbungen anzuschließen.

IV. Färbung

Zunächst wurden die Ausstriche nach Pappenheim gefärbt, einer Methode, die bald verlassen wurde, da sie einerseits eine peinliche Beachtung der Vorschriften verlangt, andererseits aber keine einheitliche Färbung der Kerne und ihrer Chromatinstrukturen garantiert. Vielmehr täuscht das Kernplasma durch Verdichtungen häufig Chromatinschollen vor, eine Tatsache, die GOTHE und

HINRICHSEN (13) beweisen konnten, indem sie Pappenheim-gefärbte Präparate mit Thioninlösung nach vorheriger Säurehydrolyse umfärbten. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, daß "eine sichere Aussage nach Pappenheimfärbung allein nicht zulässig ist".

Die Forderung, die Chromatinstrukturen klar darzustellen, nicht aber Verdichtungen des Kernplasmas anzufärben, erfüllte jedoch die Hämatoxylinfärbung, wie sie von PEIPER und OEHME (14) angegeben wurde. Sie bietet neben ihrer Einfachheit, jedoch bei sorgfältiger Bearbeitung, noch den Vorteil, daß die Leukozyten keine erkennbaren Größenveränderungen aufweisen.

Das fixierte und luftgetrocknete Präparat wurde 15 Min. in Hämatoxylinlösung nach HARRIS (Merck) gefärbt, mit Wasser abgespült und in einem Trockenofen möglichst schnell getrocknet. Danach deckte ich die Präparate ein, obwohl dies bei Blutausstrichen nicht üblich ist, um sie vor der Luftfeuchtigkeit auch weiterhin zu schützen. Diese Färbung läßt die Erythrozyten schwach grau, die Kerne der Leukozyten aber scharf begrenzt lila-blau erscheinen. Die Kernstrukturen sind gut zu erkennen, irgendwelche Granula im Zellplasma der Neutrophilen werden nicht angefärbt. Die verschiedenen Leukozytenarten lassen sich durch ihre Kernform und -struktur, ihre Kern- Plasma- Relation und das Bild ihres Plasmas eindeutig unterscheiden.

C. METHODIK

Noch größerer Wert als auf die Entnahme und Bearbeitung der Blutausstriche wurde auf ihre Auswertung gelegt, da hierbei am leichtesten Fehler unterlaufen. Darum wurden zur Einarbeitung zunächst über 20 Präparate eines Mannes und 14 Präparate von Frauen ausgewertet, sodann erst die Untersuchungen der Ausstrichserien begonnen.

BARNETT und MEULENGRACHT (19) wiesen die unterschiedliche Verteilung der Leukozyten im Blutausstrich nach, wobei in den Randzonen die Polymorphkernigen und Monozyten, in den Innenzonen

die Lymphozyten gehäuft liegen. Diese Tatsache erscheint in diesem Zusammenhang belanglos zu sein; ich halte es jedoch nach meinen Erfahrungen für ratsam, gerade diese ergiebigen Randzonen zu meiden. Kerne und Plasma sind hier zumeist in eigenartiger Weise verändert, die meines Erachtens keine klare Beurteilung mehr zuläßt. Aus diesem Grunde ging ich beim Mikroskopieren in Mäanderlinie vor unter Meidung der Randzonen. Benutzt wurde hierzu stets dasselbe binokulare Mikroskop bei Immersionsvergrößerung.

I. Differenzierung

500 segmentkernige neutrophile Granulozyten wurden jeweils ausgezählt und ihre Anhangsgebilde nach den Typen A, B, C, D differenziert. Dabei wurden in ihrer Struktur verwaschene oder verklumpte, pyknotische Kerne, zerfetzte und zerflossene Leukozyten außer acht gelassen. Zusätzlich wurde die Zahl der Stabkernigen und Jugendlichen mit Anhängen vom Typ A und B als a und b vermerkt. Eosinophile Granulozyten wurden nicht verwertet.

II. Beurteilung der Leukozyten

Um Vergleich und Ergänzung der Ergebnisse zu erleichtern, hielt ich mich einmal streng an die von KOSENOW u.a. gegebene, allgemein anerkannte Einteilung und Auswertungsart, ging jedoch bei der Beurteilung der Segmentkernigen und der Differenzierung der Anhangstypen strenger als bisher gefordert vor. Als Segmentierte wurden nur die anerkannt, die mindestens eine fädige Brücke zeigten - Definition nach Schilling (15) -, während jeder neutrophile Granulozyt mit verdickter Segmentbrücke als Stabkerniger galt.

Das Chromatin kann im selben Präparat von Kern zu Kern unterschiedliche Farbstärke zeigen. Um eindeutige Ergebnisse zu erhalten, wurden nur solche Anhänge vermerkt, die eine gleichmäßige Färbung in derselben Stärke wie die dunkelsten Chromatinschollen des dazugehörenden Kernes hatten. Die Beachtung dieser "relativen Farbstärke" der Kernanhänge ist meines Erachtens unbedingt

erforderlich, um die in ihrer Form täuschend ähnlichen Gebilde des Kernplasmas ausschließen zu können. Das Zentrum der Anhänge kann sich jedoch beim Spiel mit der Mikrometerschraube leicht aufhellen, und dieser stets runde Fleck kreisförmig wandern - beides im Gegensatz zum Anhängsel vom Typ D. Es dürfte sich hierbei um die gleiche Erscheinung handeln, die DIHLMANN (16) phototechnisch nachwies.

Bei der Differenzierung der Anhangstypen treten häufig Schwierigkeiten in der Beurteilung der Form auf. Deshalb hielt ich mich streng an folgende Abgrenzungen:

Als Typ A galten nur Anhänge, deren Verbindung zum Kern deutlich als Faden erschien. War der Faden plump, verdickt oder lag das Anhängsel so dicht am Kern, daß die Verbindung nicht zu erkennen war, so wurde es als Typ B verzeichnet.

Anhänge vom Typ B mußten an ihrer Basis eine - wenn auch geringe - Einschnürung zeigen, d.h. sie mußten sich zum Kern hin verjüngen. Denn alle Gebilde, deren größte Breite an der Basis lag, die somit kegel- und hügelartig dem Kern aufsaßen oder gar der Innenseite der Kernmembran anlagen und von SPREER und BURGOLD (17) als "große Kerninnenkappen" bezeichnet wurden, blieben trotz entsprechender Färbung und Größe unbeachtet. Dies erschien auch deshalb berechtigt, weil FELSCH (18) nachgewiesen hat, daß sich aus den intranukleären, d.h. vom Kernrand nicht klar nach außen abgesetzten Heterochromatinkörpern kein Geschlechtsunterschied ableiten läßt.

Die Typen C und D bereiten im Hinblick auf ihre Formen keine Schwierigkeiten.

III. Auswertung

Die vier Präparate der Gruppe a (s.S. 6) wurden römisch, die Präparate der übrigen Gruppen (b, c, d) arabisch numeriert. Zudem erhielt jede Versuchsperson ein Zeichen wie F 1, F 2 u.s.w..

In den tabellarischen Zusammenstellungen (S.25-42) findet man für jedes Präparat die Zahlenwerte der Anhangstypen A, B, C und

des Quotienten Q; dabei wurden die Anhangstypen der Segmentierten als A und B, die der Stabkernigen und Jugendlichen als a und b getrennt aufgeführt und zudem noch ihre Gesamtsumme A + a + B + b als AaBb festgestellt.

Zur Auswertung der so gewonnen Werte berechnete ich ihren Mittelwert M und die Standardabweichung σ, weil eine Zahlenfolge als umso konstanter angesehen werden kann, je weniger die Einzelwerte vom Mittelwert abweichen, d.h. je kleiner die Standardabweichung σ ist.

Diese Betrachtungsweise soll jedoch nur eine Unterstützung in der Beurteilung der langen und unübersichtlichen Zahlenreihen sein ähnlich dem Quotienten Q, der als Verhältniszahl auch nur als unterstützendes Diagnostikum dienen kann. Ein weiterer Nutzen ergibt sich aus dem Vergleich der Standardabweichung mit dem Mittelwert, indem sich nämlich ein Hinweis auf methodisch bedingte Fehlerquellen ableiten läßt. Wenn nämlich ein Fehler auf der Versuchsausführung beruht, so muß bei gleichbleibender Durchführung auch die Fehlerbreite gleichbleiben, d.h. die Standardabweichung σ .

Der Mittelwert M ergibt sich aus der Formel

$$M = \frac{\Sigma x_i}{y}$$

und die Standardabweichung σ aus der Formel

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (M - x_i)^2}{y - 1}}$$

Dabei ist

M = Mittelwert
x_i = Einzelwert
y = Häufigkeit der Einzelwerte.

Zur graphischen Darstellung erwies sich die Gesamtsumme AaBb infolge ihrer höheren Werte am geeignetsten.

D. ERGEBNISSE

Die Grundlagen für die folgenden Ausführungen bilden 333 vo
ständig ausgewertete Präparate, deren Einzelergebnisse au
den Seiten 25 - 42 zusammengestellt sind.

Gruppe a
(S. 25 - 29)

Die gefundenen Zahlen für die verschiedenen Anhangstypen ze
gen von Präparat zu Präparat oftmals Abweichungen von 100 % un

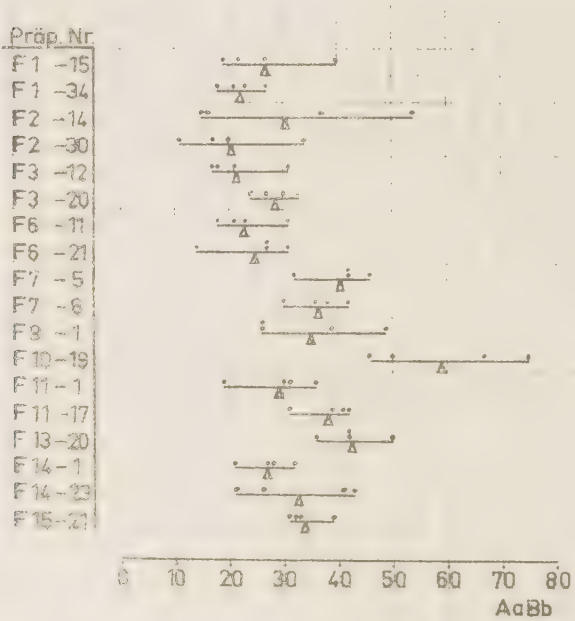


Abb. 1

Darstellung der Schwankungsbreite von je 4 Präparaten, die
gleichzeitig [illegible] wurden (Gruppe a). Die 4 festgestellte
[illegible] durch einen verdeutlichenden Querstrich ver
bunden, ihr Mittelwert durch ein Dreieck gekennzeichnet.

mehr, dies besonders bei den Typen, die in geringerer Zahl angetroffen werden (A, a, B, b). Andererseits findet man aber auch innerhalb der Serien sehr übereinstimmende Ergebnisse.

Beachtenswert an fast allen Serien ist jedoch, daß die einzelnen Anhangstypen in einer individuell kennzeichnenden Zahl zu finden sind, die ungefähr durch den Mittelwert wiedergegeben ist. Von diesem Mittelwert weichen die Einzelwerte zwar ab, halten sich jedoch allgemein in einem verhältnismäßig engen Bereich. Diese Schwankungsbreite veranschaulicht Abb. 1. Die 4 festgestellten Werte einer Serie sind jeweils durch einen Querstrich verbunden, der somit den Schwankungsbereich darstellt. Dieser ist bei den verschiedenen Personen etwa gleichgroß und macht ungefähr 20 AaBb-Anhängsel aus.

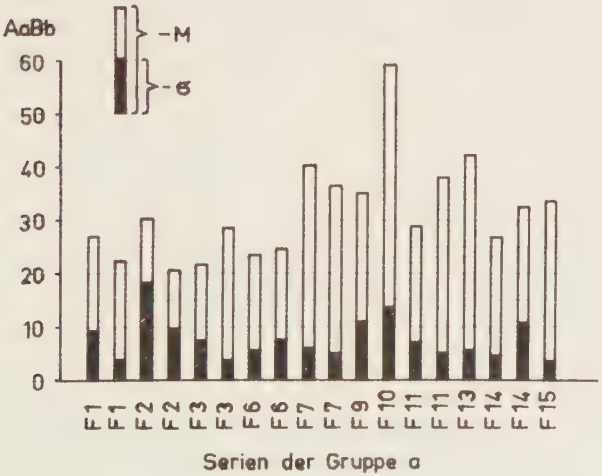


Abb. 2

Verhalten von Mittelwert und Standardabweichung σ, gezeigt an der Gesamtsumme AaBb der Gruppe a. Die Mittelwerte geben ungefähr die individuellen Kernanhangszahlen wieder.

In einer anderen Weise läßt sich diese Feststellung aus Abb. 2 herleiten. Sie stellt den Mittelwert der Standardabweichung gegenüber und läßt erkennen, wie trotz wechselnden Mittelwerten(individuelle Kernanhangszahlen) die Abweichungen sich in ungefähr gleicher Höhe halten.

Die Abb. 3 gibt vergleichsweise die Schwankungsbreite für den Anhangstyp A und die Summe A + B wieder. Die Abbildung macht deutlich, wie oft weniger als 6 "drumsticks" (an Segmentkernigen) angetroffen wurden, und daß erst die Summe A + B eine eindeutige Diagnose gestattet hätte.

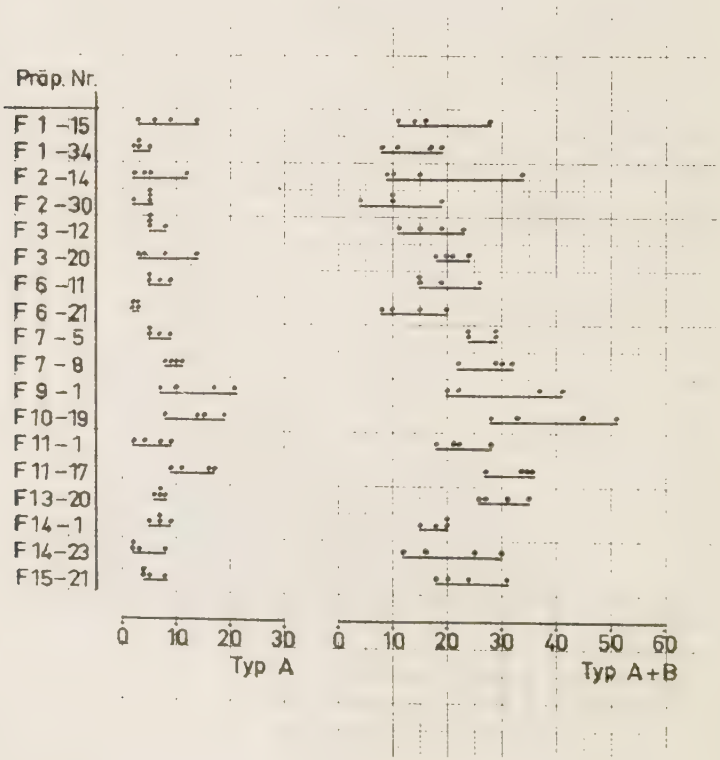


Abb. 3

Entsprechend der Abb. 1 Darstellung der Schwankungsbreiten für den Anhangstyp A und die Summe A + B der Gruppe a.

Gruppe b
(S. 30 - 31)

Wie Seite 11 dargelegt, kann die Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert als ein Maß der Konstanz einer Zahlenfolge angesehen werden. In dieser Hinsicht läßt sich aus dem Zahlenmaterial selbst und der Synopsie von Mittelwert und Abweichung eine beachtliche Konstanz ableiten. Die Schwankungen der Einzelwerte halten sich klar in Bereichen, wie sie die Präparate der vorigen Gruppe zeigten und lassen somit keine Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen zu. Die graphische Darstellung von AaBb im Verlauf eines Tages (s. Abb. 4) unterstreicht diese Folgerungen, indem sie keinerlei gleichgerichtete Schwankungen erkennen läßt, die Beziehungen zu den Mahlzeiten (Pfeile) oder zum Tagesablauf zeigen. Vielmehr wird die Beobachtung der vorigen Beobachtungsgruppe bestätigt, daß die Kernanhänge in individuell kennzeichnender Zahl vorkommen, und die Einzelwerte nur innerhalb bestimmter Grenzen von dieser abweichen. Die Standardabweichung zeigt demzufolge auch in allen 4 Fällen ungefähr gleichhohe Werte im Gegensatz zu den unterschiedlichen Mittelwerten (s. Abb. 5).

Gruppe c
(S. 32 - 41)

Bei den Präparaten der Gruppe c handelt es sich um die Blutausstriche, die in täglicher Folge nach der Entbindung gewonnen wurden. Sie bieten bei der Durchmusterung ihrer Zahlenreihen durchweg ein gleichbleibendes Bild, das in seiner Zahlenfolge bei den einzelnen Versuchspersonen keinerlei einheitliche Tendenz zeigt. Die Schwankungen der Werte innerhalb ihrer Reihe sind völlig unregelmäßig, liegen andererseits aber auch noch klar in den Schwankungsbreiten, welche die Einzelpräparate nach meinen Untersuchungen aufweisen können. Ihre bildliche Wiedergabe geschieht in Zusammenhang mit den Präparaten der Gruppe d in Abb. 6.

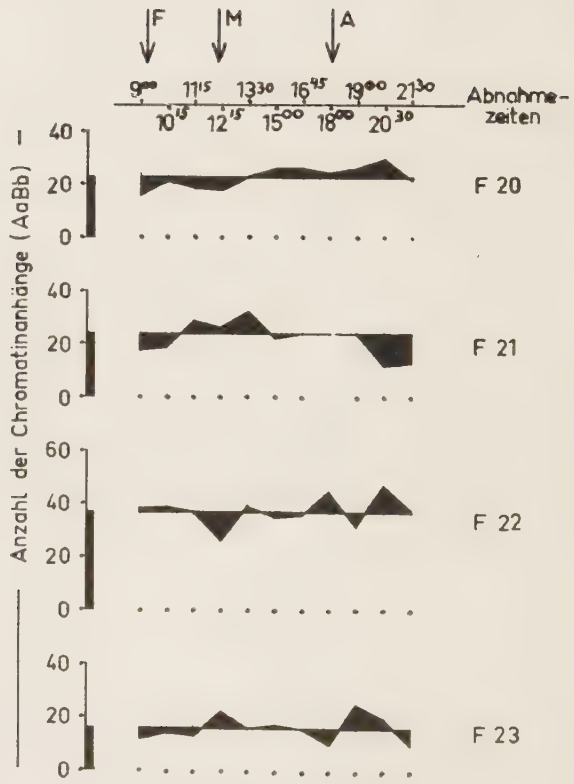


Abb. 4

Verhalten von AaBb im Verlauf eines Tages als Abweichungen von den Mittelwerten, deren individuelle Höhen durch die senkrechten Balken verdeutlicht wurden. Die Zeiten von Frühstück (F), Mittag- (M) und Abendessen (A) sind durch Pfeile markiert.

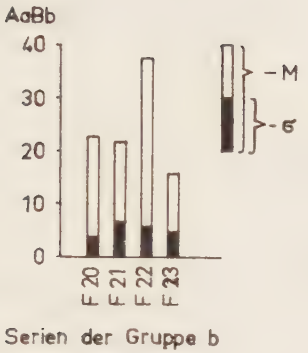


Abb. 5

Gegenüberstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Gruppe b (s. Text S.15).

Gruppe d
(S. 32 - 41)

Die Präparate dieser letzten Gruppe zeigen mit ihren unkoordinierten Schwankungen dasselbe Bild wie die Reihen der vorhergehenden Gruppe (c). Aus diesem Grunde halte ich es für zulässig, die Zahlenfolgen vor und nach der Geburt weiterhin zusammen zu betrachten und auszuwerten. Einen klaren Überblick über diese Ergebnisse gibt Abb. 6 wieder (s.S. 19). In ihr sind die Schwankungen der Einzelwerte um die Mittelwerte vor und nach der Entbindung dargestellt. Abgesehen von F 2 bieten alle Reihen ein ebenmäßiges Bild mit Schwankungen, wie sie für die Summe AaBb aus den Untersuchungen am Einzelpräparat (Gruppe a) als Regel abgeleitet wurden.

Aus der Tatsache, daß die - getrennt berechneten - Mittelwerte vor und nach der Entbindung in 8 der 10 Fälle sich auf fast dem gleichen Niveau halten, läßt sich die Konstanz der Anhänge über einen längeren Zeitraum ableiten, offenbar unbeeinflußt durch die Schwangerschaft als solche und durch das Geschlecht des Foeten.

Auch für die Zahlenfolgen der beiden letzten Gruppen (c,d) zeigt die Abb. 7, wie bei den verschieden hohen Mittelwerten die Standardabweichung etwa gleich hohe Werte ergibt.

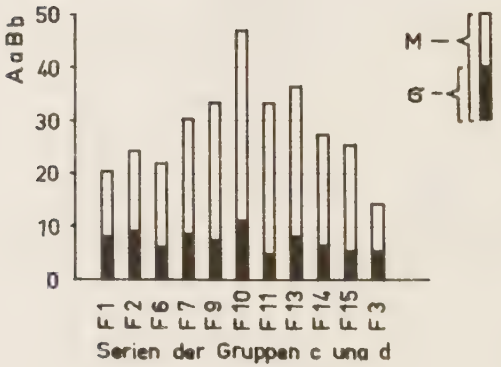
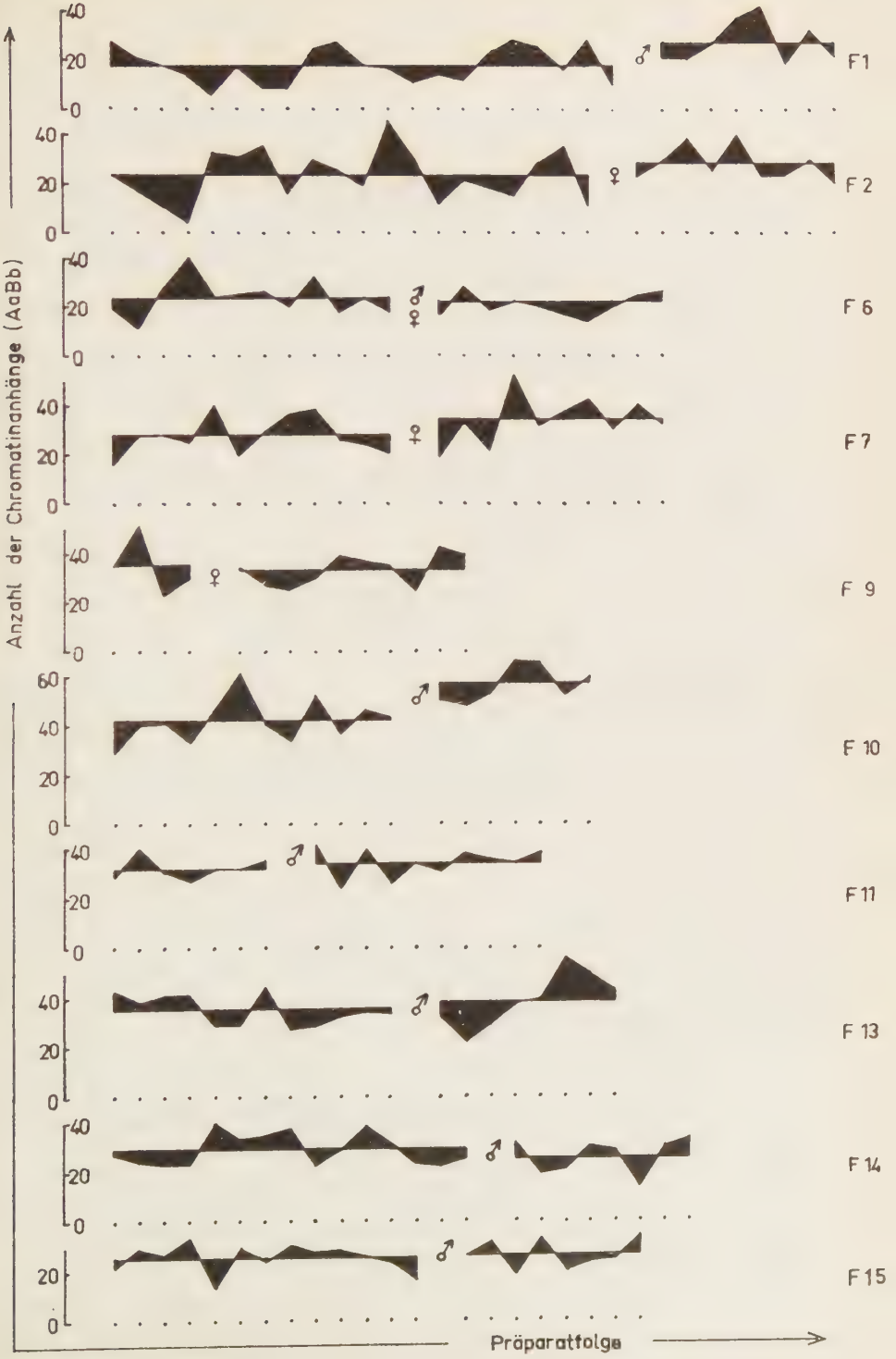


Abb. 7

Gegenüberstellung von Mittelwerten M und Standardabweichungen σ der Gruppen c und d.

Abb. 6

Verhalten der Kernanhänge AaBb vor und nach der Entbindung, dargestellt als Schwankungen um die Mittelwerte. Diese wurden vor und nach der Entbindung getrennt berechnet. Die Präparate vor der Geburt wurden in 3-tägiger, die nach der Geburt in täglicher Folge angefertigt. (s.folg. Seite)


Anzahl der Chromatinanhänge (AaBb)
40
20
0
60
♂
♀
F1
F2
F 6
F 7
F 9
F 10
F 11
F 13
F 14
F 15
Präparatfolge

Sonstige Ergebnisse.

In den Tabellen wurden die Zahlen der Anhängsel vom Typ D nicht mehr aufgeführt, da ich bei der Auswertung der über 300 Präparate insgesamt nur 42 dieses Typs ausmachen konnte, so daß ihre Auswertung nicht nötig erschien.

Zum Schluß sei noch auf die Serie F 3 einer regelmäßig menstruierten, nicht schwangeren Frau hingewiesen (S.42). Auch hier zeigt der Verlauf der Zahlenfolgen das gleiche Bild der vorigen Gruppen. Abb. 8 läßt dies deutlich erkennen. Über der Kurve sind die Zyklustage eingetragen, und durch Pfeile die Zeitpunkte der Basaltemperaturanstiege markiert. Nirgends ist ein gleichsinniges Verhalten angedeutet.

E. DISKUSSION

Die Auswertungen der Gruppe a lassen für die verschiedenen Anhangstypen eine große Schwankungsmöglichkeit von Präparat zu Präparat innerhalb einer Serie erkennen. Da angenommen werden kann, daß die anhängseltragenden Zellen im Blut ziemlich gleich-

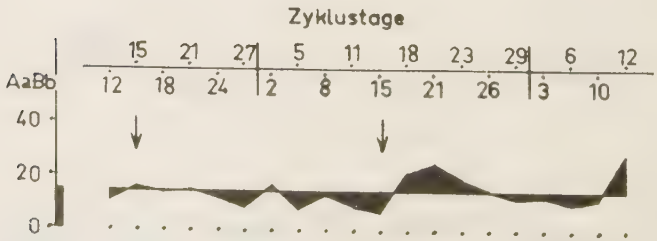


Abb. 8 s.Text oben

mäßig verteilt sind, und daß diese Zellverteilung im Zeitraum der Abnahmen erhalten bleibt, so ist es möglich, daß die unterschiedlichen Ergebnisse zum überwiegenden Teil artefiziell bedingt sind.

Für eine artefizielle Ursache spricht auch noch die Feststellung, daß zwar die Zahl der Anhängsel individuell verschieden ist, der Schwankungsbereich jedoch allgemein der gleiche ist: für AaBb fanden wir eine Schwankungsbreite von 20 und für den Typ A von rund 5 - 10 Anhängseln (s. Abb. 1 und 3). Solche Streubreiten sind also bei jeder Beurteilung von Kernanhangszahlen zu berücksichtigen.

Auch BRIGGS (23) kommt zu dem Ergebnis, daß jede Frau eine individuelle Zahl von "drumsticks" hat. Von 100 gesunden Frauen wählte er die 5 Frauen mit den niedrigsten drumstick-Zahlen und die 5 Frauen mit den höchsten Werten aus und zählte die Präparate ein 2. Mal durch (reexamination). Sodann wurden gleichzeitig mit den ersten abgenommene Präparate (duplicate slides) ausgewertet und nach 6 Mon. abermals die "drumsticks" festgestellt. Das Ergebnis war, daß die Zahl der A-Anhänge der ersten Gruppe stets zwischen 1 und 7, die der zweiten Gruppe zwischen 10 und 30 je 500 ausgezählten Leukozyten lag. Die Schwankungsbreiten lassen sich der Arbeit nicht entnehmen.

Dagegen berichten PEIPER und OEHME (14), daß sie eine "fast gleiche Anzahl von drumsticks in 2 technisch guten Ausstrichen eines Patienten" vorfanden.

Es erscheint somit die Folgerung berechtigt, daß bei sorgfältiger Bearbeitung und unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite ein Einzelpräparat durchaus in der Lage ist, ein zutreffendes Bild des Kerngeschlechtes zu geben. Trotzdem erscheint es ratsam, bei entscheidenden Untersuchungen zwei und mehr Blutausstriche auszuzählen und deren Mittelwert zur Diagnose zu verwerten.

In wie weit die Kernanhänge im Verlauf des Tages nennenswerten Schwankungen unterworfen sind, sollten die Untersuchungen der Gruppe b zeigen. Die erkennbaren Schwankungen lassen aber keine Abhängigkeit von den Mahlzeiten (s. Abb.3) und der Tagesarbeit erkennen. Eine Parallele zur umstrittenen alimentären

Leukozytose und zu möglichen Stoffwechselschwankungen scheint somit für die Kernanhänge nicht zu bestehen.

Damit stehen wir vor der Hauptfrage nach der Konstanz der Chromatinanhänge über einen längeren Zeitraum. Diese Frage kann dahingehend beantwortet werden, daß die Zahl der Kernanhänge bei einer Person als konstant angesehen werden muß. Eine Beeinflussung durch die Schwangerschaft und ihre Folgen ist nicht zu erkennen, etwa in der Form, daß zum Ende der Schwangerschaft hin ein Anhangstyp vermehrt aufgetreten wäre. Anhand der Zahlenreihen oder gar einzelner Präparate ergibt sich kein Hinweis auf das Geschlecht des Foeten, wenn man die Schwankungsmöglichkeit eines Einzelpräparates gebührend in Betracht zieht. Infolgedessen erscheinen auch die Ergebnisse von VERESCHAGIN (s.S.4) höchst zweifelhaft. Es soll nicht diskutiert werden, daß es Frauen gibt, die solche hohe Anhangszahlen zeigen, wie sie VERESCHAGIN angibt, wohl aber bezweifele ich, daß diese hohen Zahlen als Ausdruck der Schwangerschaft oder des weiblichen Foeten zu deuten sind. Ich glaube vielmehr, aus meinen Untersuchungen ableiten zu können, daß die mit einer Schwangerschaft verbundene, abgeänderte Stoffwechsel- und Hormonlage sowie die durch die Geburt hervorgerufene Stressituation und anschließende Erholungsphase keinen nachweisbaren Einfluß auf die Chromatinkörper ausüben.

Aus der Abb. 6 läßt sich zwar ableiten, daß in 7 der 10 Fälle das Niveau der Mittelwerte nach der Entbindung höherliegt als ante partum; dennoch erscheint es mir sehr fraglich, ob diese "Anhebung" signifikant genug ist, um von einer Verminderung der A - B - Anhängsel während der Schwangerschaft zu sprechen.

Darum kann ich auch die Feststellung von DAVIDSON und SMITH (21) nicht bestätigen, daß während der Schwangerschaft die Anzahl der A-Anhänge sich vermindere, es sei denn, diese Veränderungen gehen in größeren Zeiträumen vor sich als den von mir untersuchten.

Die Unabhängigkeit von innersekretorischen Vorgängen unterstreicht noch die Ausstrichserie F 3 (S.20). Die Präparate wurden über 2 Zyklen fast regelmäßig im Abstand von 3 Tagen angefertigt, und der Verlauf der Zyklen durch die Aufzeichnung der Basaltemperatur beobachtet. Der Vergleich des Verlaufs der Basaltempe-

raturkurve mit dem konstanten Verhalten der Kernanhänge (s.Abb. 8) läßt auf die Integrität letzterer vom hormonellen Geschehen schließen. Selbstverständlich sind diese Untersuchungen an einer Probandin von mangelhafter Beweiskraft. Deshalb werden diese Ergebnisse auch nur am Rande und im Hinblick auf die Resultate der anderen Untersuchungen gedeutet. DAVIDSON u.a. (21) geben aber ebenfalls an, "keine signifikante Schwankung der Häufigkeit von Trommelschlegeln während des Menstrualzyklus bei gesunden Frauen bemerkt" zu haben, während CARATZALI u.a. (22) von einer "signifikanten Erhöhung" der drumsticks in der 2. Zyklushälfte sprechen. Ich möchte jedoch aufgrund meiner Untersuchungen über die Schwankungsbreite der Einzelpräparate darauf hinweisen, daß es in der Natur der Objekte und der Auswertung liegt, daß beim Typ A eine Schwankung von 100 % und mehr (z.B. von 3 auf 6) garnichts aussagen kann, wenn auch die Differenz zwischen 1. und 2. Zyklushälfte nach der von CARATZALI angewandten χ^2-Methode als gesichert erscheint. Dabei nahmen sie aber keine Rücksicht auf die individuelle Höhe der Kernanhangszahlen, sondern summierten zu dieser Berechnung alle Resultate (s.S. 5).

Schließlich möchte ich noch auf die Möglichkeit einer Vereinfachung der normalen klinischen Auswertung von Blutausstrichen zur Bestimmung des Kerngeschlechts aufmerksam machen. Sie besteht darin, die Anhangstypen C und D unberücksichtigt zu lassen und nur sämtliche Anhänge vom Typ A und B - sowohl an den Segmentierten als auch an den Stabkernigen und Jugendlichen - zu addieren als AaBb. Dieses Vorgehen steht im Gegensatz zu dem im internationalen Schrifttum angegebenen, in dem fast nur noch die "drumsticks" allein verwertet werden, obwohl der Typ A oftmals in uncharakteristisch geringer Zahl gefunden wird (vgl. Abb. 3), während die Gesamtsumme AaBb Schwankungen der einzelnen Typen nicht so stark hervortreten läßt. Aus diesem Grunde halte ich die angeführte Vereinfachung für empfehlenswert. Ein weiterer Grund ist der, daß Anhänge vom Typ C - besonders bei Pappenheimfärbung - zwar die größte Aufmerksamkeit erfordern, eine Geschlechtsbeurteilung aber sowieso nicht gestatten. Aufwand und Nutzen stehen hier wie auch bei dem Quotienten Q in starkem Mißverhältnis. Auch DAVIDSON und SMITH (21) gelangten zu der Ansicht, daß "Zählungen, die diese

Fäden (Typ C) einschließen , zur Zeit keinen besonderen Vorteil bieten". Die vorgeschlagene Vereinfachung würde zwar keine erwähnenswerte Zeitersparnis mit sich bringen, so daß nach wie vor mehr als eine Stunde pro Präparat aufzuwenden wäre, aber sie würde doch dem Mikroskopierenden eine große Erleichterung bedeuten.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen an 333 Blutausstrichen von 10 schwangeren und 5 nichtschwangeren Frauen - gefärbt mit Hämatoxylinlösung - führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Für jede Versuchsperson fand sich eine individuell kennzeichnende Zahl der Chromatinanhänge an den Kernen der neutrophilen Granulozyten.
2. Die Zahl dieser Kernanhänge verhielt sich über kürzere und längere Zeitabschnitte konstant und ließ keine sichere Beeinflussung durch Mahlzeiten, Schwangerschaft, Geschlecht des Foeten und Menstruationszyklus erkennen. Eine pränatale Geschlechtserkennung des Kindes aus dem Blute der Mutter erscheint daher höchst spekulativ.
3. Die hauptsächliche Fehlerquelle bei der Feststellung des Kerngeschlechts ist bei gleichbleibender Entnahmetechnik und sorgfältiger Bearbeitung wohl in der Auswertung - der Zählung - zu suchen, weil
4. der mittlere Fehler (Standardabweichung) sich für fast alle Personen als gleichgroß erwies, obwohl sich die Kernanhangszahlen von Person zu Person oft erheblich unterschieden (Abb. 2, 5, 7). Aus diesem Grunde ist es angezeigt, bei jeder Beurteilung von Kernanhangszahlen diese Streuung zu beachten.
5. Eine Vereinfachung der Kerngeschlechtsbestimmung aus Blutausstrichen wird vorgeschlagen und diskutiert.

F 1 - 15

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
I	3	4	8	4	19	17	0,64
II	6	5	8	3	22	37	0,37
III	14	3	14	9	40	35	0,80
V	9	7	7	4	27	74	0,21
M	,0	4,7	9,2	5,0	27,0	40,7	0,50
σ	4,6	1,7	3,2	2,7	9,2	23,9	0,26

F 1 - 34

I	3	4	8	6	21	38	0,28
II	2	1	6	9	18	20	0,40
IV	3	3	16	5	27	38	0,50
V	5	2	12	4	23	42	0,40
M	3,2	2,5	10,5	6,0	22,2	34,5	0,39
σ	1,2	1,2	4,2	2,1	3,8	9,8	0,08

F 2 - 14

I	12	4	22	16	54	40	0,85
III	5	4	5	2	16	9	1,11
IV	2	4	7	2	15	14	0,64
V	4	8	11	14	37	13	0,45
M	5,7	5,0	11,2	8,5	30,5	19,0	0,76
σ	3,9	1,8	7,5	7,5	18,2	14,1	0,28

F 2 - 30

I	2	1	2	6	11	17	0,22
II	5	-	5	10	20	21	0,47
III	5	1	14	14	34	24	0,79
IV	5	4	5	3	17	29	0,34
M	4,2	1,5	6,5	8,2	20,5	22,7	0,45
σ	1,5	1,7	5,1	4,7	9,7	5,0	0,24

F 3 - 12

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
I	5	6	6	-	17	13	0,85
II	5	2	1o	1	18	24	0,62
IV	8	1	11	1	21	23	0,82
V	5	-	18	8	31	35	0,65
M	5,7	2,2	11,2	2,5	21,7	23,7	0,73
σ	1,5	2,6	4,9	3,7	7,3	8,9	0,11

F 3 - 2o

I	14	3	1o	-	27	29	0,82
II	3	1	18	8	3o	23	0,91
III	4	5	16	8	33	28	0,71
IV	8	2	1o	4	24	22	0,81
M	7,5	2,7	13,5	5,o	28,5	25,5	0,81
σ	5,o	1,7	4,1	3,8	3,8	3,5	o,o8

F 6 - 11

I	5	1	1o	2	18	2o	0,75
II	9	-	1o	4	23	14	0,35
III	5	1	1o	5	21	16	0,93
IV	8	1	18	4	31	22	1,18
M	6,7	o,7	12,o	3,7	23,2	18,o	0,8o
σ	2,o	o,5	4,o	1,2	5,5	3,6	0,35

F 6 - 21

II	2	1	6	5	14	12	0,66
III	2	2	18	5	27	22	0,9o
IV	3	3	12	13	31	5	3,oo
V	3	5	7	12	27	19	0,52
M	2,5	2,7	1o,7	8,7	24,7	14,5	1,27
σ	o,5	1,7	5,5	4,3	7,4	7,6	1,16

F 7 - 5

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
I	7	-	17	8	32	39	0,61
II	9	5	2o	8	42	37	0,78
III	5	3	19	19	46	54	0,44
IV	5	3	24	1o	42	51	0,56
M	6,5	2,7	2o,o	11,2	4o,5	45,2	0,59
σ	1,9	2,o	2,9	5,2	6,o	8,5	0,13

F 7 - 8

I	8	2	22	6	38	62	0,48
II	1o	4	2[illegible]	6	42	59	0,54
III	11	1	11	7	3o	6o	0,36
IV	9	2	2o	5	36	49	0,59
M	9,5	2,2	18,7	6,o	36,5	57,5	0,49
σ	1,3	1,3	5,2	o,8	5,o	5,8	0,1o

F 9 - 1

I	21	2	2o	6	49	3o	1,36
II	17	2	2o	-	39	32	1,15
III	7	-	13	6	26	29	0,68
IV	1o	1	12	3	2C	24	0,91
M	13,7	1,2	16,2	3,7	35,o	28,7	1,o2
σ	6,4	o,9	4,3	2,8	11,o	3,4	0,29

F 1o - 19

I	15	4	18	13	5o	26	1,26
II	19	7	32	17	75	22	2,31
III	14	9	31	13	67	33	1,36
IV	8	7	2o	11	46	29	0,96
M	14,o	6,8	25,3	13,5	59,6	27,5	1,72
σ	4,5	2,o	7,2	2,5	13,7	4,6	0,64

F 11 - 1

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
I	7	2	15	6	30	35	0,62
II	4	1	14	-	19	41	0,43
III	2	4	19	6	31	38	0,28
V	9	2	19	6	36	27	1,03
M	5,5	2,2	16,7	4,5	29,0	35,2	0,59
σ	3,1	1,2	2,6	3,0	7,1	6,0	0,32

F 11 - 17

II	9	-	18	4	31	17	1,58
III	16	2	18	5	41	17	2,00
IV	11	1	25	2	39	27	1,33
V	17	1	18	6	42	22	1,59
M	13,2	1,0	19,7	4,2	38,2	20,7	1,62
σ	3,8	0,8	3,5	1,7	5,0	4,7	0,27

F 13 - 20

I	7	1	19	15	42	31	0,83
II	8	1	27	6	42	40	0,87
III	7	2	20	7	36	35	0,77
IV	6	1	25	18	50	20	1,55
M	7,0	1,2	22,7	11,5	42,5	31,5	1,00
σ	0,8	0,5	3,8	5,9	5,8	8,5	0,36

F 14 - 1

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
I	9	2	11	1o	32	85	o,23
II	5	2	1o	4	21	6o	o,25
III	7	2	13	5	27	63	o,31
IV	7	4	11	6	28	58	o,31
M	7,o	2,5	11,2	6,2	27,o	66,5	o,27
σ	1,6	1,o	1,3	2,6	4,6	12,5	o,04

F 14 - 23

II	8	4	17	12	41	53	o,47
III	2	1	28	12	43	5o	o,6o
IV	2	3	14	7	26	43	o,37
V	3	-	9	9	21	44	o,27
M	3,7	2,o	17,o	1o,o	32,7	47,5	o,43
σ	2,8	1,8	8,o	2,4	1o,9	4,8	o,14

F 15 - 21

II	5	3	26	5	39	51	o,6o
III	4	-	14	13	31	63	o,28
IV	8	1	16	8	33	55	o,43
V	4	5	16	7	32	53	o,37
M	5,2	2,2	18,o	8,1	33,7	55,5	o,42
σ	2,4	2,2	5,4	3,4	3,6	5,2	o,14

F 2o

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	4	-	1o	2	16	37	o,37
2	5	2	6	8	21	31	o,34
3	4	4	6	5	19	28	o,35
4	6	1	9	2	18	53	o,28
5	4	3	14	2	23	4o	o,45
6	8	1	14	3	26	61	o,35
7	7	1	14	4	26	29	o,72
8	7	2	9	6	24	38	o,42
9	5	2	13	6	26	43	o,41
1o	6	2	19	2	29	37	o,67
11	6	1	1o	5	22	24	o,66
M	5,6	1,7	11,2	4,o	22,7	38,2	o,45
σ	1,3	1,o	3,9	2,o	3,9	11,o	o,15

F 21

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	6	-	11	1	18	65	o,26
2	7	1	9	2	19	41	o,24
3	1	1	18	9	29	48	o,52
4	7	-	9	1o	26	62	o,25
5	6	1	12	13	32	57	o,29
6	4	-	15	3	22	66	o,28
7	3	1	14	6	24	54	o,31
9	3	1	15	5	24	67	o,26
1o	2	2	6	2	12	65	o,12
11	2	1	9	1	13	39	o,29
M	4,1	o,8	11,8	5,2	21,9	56,4	o,28
σ	2,2	o,6	3,7	4,o	6,5	1o,6	o,o9

F 22

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	8	2	19	9	38	55	o,49
2	7	4	15	13	39	44	o,5o
3	7	4	16	1o	37	47	o,48
4	4	4	1o	8	26	35	o,4o
5	8	-	18	13	39	66	o,39
6	6	3	18	8	35	59	o,4o
7	2	7	15	12	36	64	o,26
8	4	3	25	13	45	53	o,54
9	4	2	18	8	32	51	o,43
1o	6	5	25	11	47	68	o,45
11	5	6	16	11	38	54	o,38
M	5,5	3,6	17,7	1o,5	37,3	54,2	o,43
σ	1,9	1,9	4,3	1,9	5,7	9,8	o,o7

F 23

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	3	1	3	5	12	3o	o,2o
2	5	-	7	2	14	2o	o,6o
3	3	1	8	1	13	28	o,38
4	6	1	1o	5	22	32	o,5o
5	2	1	7	6	16	15	o,6o
6	5	1	9	2	17	33	o,42
7	2	-	9	5	16	25	o,44
8	1	-	7	2	1o	24	o,33
9	4	2	16	3	25	27	o,74
1o	4	1	1o	5	2o	19	o,73
11	2	2	2	4	1o	15	o,2o
M	3,4	o,9	8,o	3,6	15,9	24,3	o,46
σ	1,5	o,5	3,7	1,6	4,8	6,4	o,17

F 1

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
6	5	7	11	4	27	21	o,76
7	8	4	6	3	21	19	o,73
8	6	4	5	3	18	8	1,37
9	3	3	1	7	14	24	o,16
1o	2	1	3	-	6	6	o,83
11	1o	3	4	-	17	11	1,27
12	4	1	2	2	9	2o	o,3o
13	5	1	1	2	9	16	o,37
14	4	2	14	4	24	24	o,75
15	8	4,7	9,2	5	27	4o,7	o,5o
16	5	3	8	2	18	25	o,56
17	7	5	3	2	17	25	o,4o
18	6	2	1	2	11	24	o,29
19	9	1	2	2	14	3o	o,36
2o	2	1	3	6	12	15	o,33
21	6	2	1o	4	22	24	o,66
22	5	5	11	7	28	29	o,55
23	12	-	6	7	25	31	o,58
24	4	4	8	2	16	3o	o,4o
25	6	2	16	3	27	49	o,44
26	7	2	1	-	1o	12	o,66
			E n t b i n d u n g				
27	8	1	9	3	21	22	o,77
28	3	3	1o	5	21	14	o,92
29	1o	3	7	7	27	2o	o,85
3o	1o	4	13	1o	37	11	2,o9
31	6	9	9	18	42	17	o,88
32	5	3	6	5	19	29	o,37
33	3	2	14	13	32	28	o,6o
34	3,2	2,5	1o,5	6	22,2	34,5	o,39
M	5,5	2,9	7,o	4,6	2o,4	22,8	o,66
σ	2,6	1,9	4,4	3,9	8,2	9,5	o,12

Angaben zur Patientin F 1 :

Alter: 15 J. I-para

Menstruation: unregelm. 14 - 56 tg./ 3-5

Errechneter Geburtstermin : 22. V. 6o.

Entbindung am : 18. V. 6o.

Kind: Junge

F 2

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	6	1	4	12	23	7	1,42
2	2	1	6	8	17	1o	o,8o
3	2	-	3	6	11	8	o,62
4	-	-	2	2	4	1	2,oo
5	2	6	16	8	32	21	o,85
6	7	7	12	5	31	18	1,o5
7	4	3	19	9	35	27	o,85
8	5	4	4	3	16	16	o,62
9	4	1	18	6	29	26	o,66
1o	4	1	1o	1o	25	22	o,63
12	6	4	5	4	19	18	o,61
13	1o	5	17	13	45	26	1,o3
14	5,7	5	11,2	8,5	3o,5	19	o,76
15	6	2	3	1	12	13	o,69
16	4	2	11	4	21	13	1,15
17	6	2	6	4	18	17	o,7o
18	4	2	6	3	15	11	o,9o
19	7	6	6	9	28	21	o,53
2o	6	4	9	16	35	35	o,42
21	4	3	3	1	11	11	o,63
			E n t b i n d u n g				
22	5	2	8	8	23	19	o,68
23	5	5	11	8	29	11	1,45
24	4	5	13	15	37	21	o,8o
25	5	7	5	8	25	19	o,52
26	8	2	18	12	4o	21	1,23
27	-	6	11	6	23	23	o,47
28	5	7	6	5	23	16	o,68
29	2	2	15	1o	29	18	o,94
3o	4,2	1,5	6,5	8,2	2o,5	22,7	o,45
M	4,5	3,3	9,1	7,3	24,3	17,1	o,83
σ	2,2	2,1	5,o	3,9	9,1	7,o	o,35

Angaben zur Patientin F 2 :

Alter: 3o J. IV-para

Menstruation: unregelm. 2 -3 Wch./ 9-1o

Errechneter Geburtstermin : 8.VI.6o.

Entbindung am : 7. V.6o.

Kind: Mädchen

F 6

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	8	1	9	1	19	25	o,68
2	3	1	6	1	11	16	o,56
3	7	2	13	5	27	24	o,83
4	1o	2	2o	8	4o	25	1,2o
5	6	2	11	5	24	16	1,o6
6	5	-	14	4	25	23	o,82
7	5	4	12	5	26	14	1,21
8	2	3	13	2	2o	14	1,o7
9	12	3	12	5	32	11	2,18
1o	2	1	14	1	18	17	o,94
11	6,7	o,7	12	3,7	23,2	18	o,8o
12	5	-	8	5	18	21	o,61
			E n t b i n d u n g				
13	3	1	8	5	17	15	o,73
14	8	3	13	4	28	19	1,1o
15	2	2	9	6	19	9	1,22
16	5	5	6	6	22	12	o,91
17	4	4	8	4	2o	22	o,54
18	1	2	9	5	17	13	o,76
19	2	-	7	5	14	1o	o,9o
2o	3	2	8	7	2o	15	o,73
21	2,5	2,7	1o,7	8,7	24,7	14,5	1,27
22	2	-	15	9	26	23	o,73
M	4,7	1,8	1o,8	4,7	22,3	17,1	o,94
σ	2,9	1,4	3,4	2,2	6,1	4,9	o,35

Angaben zur Patientin F 6 :

Alter: 24 J. III-para

Menstruation: regelm. 28 / 8-9

Errechneter Geburtstermin: 1o. V. 6o.

Entbindung am : 26. IV. 6o.

Kind: Zwillinge - Knabe und Mädchen

F 7

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	1	2	7	6	16	41	o,19
2	3	5	13	7	28	42	o,38
3	5	-	17	6	28	41	o,53
4	3	1	15	6	25	41	o,43
5	6,5	2,7	2o	11,2	4o,5	45,2	o,59
6	4	2	12	2	2o	33	o,48
7	4	2	16	7	29	37	o,54
8	9,5	2,2	18,7	6	36,5	57,5	o,49
9	6	5	16	11	38	43	o,51
1o	3	9	9	5	26	34	o,35
111	4	2	8	1o	24	33	o,36
12	4	1	1o	6	21	25	o,56
			E n t b i n d u n g				
13	1o	6	1	2	19	13	o,84
14	1o	3	16	4	33	35	o,74
15	9	3	3	7	22	17	o,7o
16	1o	4	22	16	52	29	1,1o
17	2	5	2o	5	32	23	o,95
18	9	5	15	8	37	28	o,85
19	2	5	19	16	42	35	o,6o
2o	4	2	14	1o	3o	19	o,94
21	1o	3	18	9	4o	42	o,66
22	3	2	15	12	32	2o	o,9o
M	5,5	3,1	13,8	7,8	3o,2	33,3	o,62
σ	3,1	2,o	5,5	3,7	8,8	1o,9	o,23

Angaben zur Patientin F 7 :

Alter: 18 J. I-para

Menstruation: regelm. 28 / 4

Errechneter Geburtstermin: 3o. IV.6o.

Entbindung am : 3o. IV.6o.

Kind: Mädchen

F 9

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	13,7	1,2	16,2	3,7	35	28,7	1,02
2	13	6	22	1o	51	28	1,25
3	1o	5	6	2	23	19	o,84
4	8	2	14	6	3o	2o	1,1o
			E n t b i n d u n g				
5	12	2	13	7	34	15	1,66
6	8	4	13	2	27	19	1,1o
7	5	3	1o	7	25	17	o,88
8	9	2	13	6	3o	18	1,22
9	16	1	16	6	39	21	1,52
1o	11	1	15	9	36	15	1,73
11	8	6	15	6	35	11	2,09
12	6	3	12	4	25	15	1,2o
13	11	6	19	6	42	19	1,57
14	9	5	15	1o	39	2o	1,2o
M	9,9	3,o	13,5	6,o	33,3	18,3	1,31
σ	3,o	1,9	3,8	2,6	7,7	4,8	o,35

Angaben zur Patientin F 9 :

Alter: 2o J. I-para

Menstruation: unregelm. 28 / 4-5

Errechneter Geburtstermin: 22. IV. 6o.

Entbindung am : 3o. IV. 6o.

Kind: Mädchen

F 1o

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	5	5	8	11	29	25	0,52
2	9	4	22	5	4o	34	0,91
3	9	4	23	5	41	22	1,45
4	12	3	11	7	33	23	1,oo
5	11	3	19	14	47	28	1,07
6	7	7	26	21	61	25	1,11
7	7	7	16	1o	4o	21	1,09
8	6	1	16	11	34	18	1,22
9	12	5	23	12	52	18	1,94
1o	1o	1	1o	16	37	17	1,17
11	11	2	18	15	46	16	1,81
12	8	3	23	9	43	35	0,88
			E n t b i n d u n g				
13	12	11	22	5	5o	19	1,78
14	9	5	23	11	48	14	2,28
15	16	8	2o	9	53	14	2,57
16	7	3	27	29	66	17	2,oo
17	19	2	28	16	65	22	2,13
18	14	6	19	13	52	12	2,75
19	14	6,8	25,3	13,5	59,6	27,5	1,72
M	1o,4	4,5	19,9	12,2	47,1	21,4	1,54
σ	3,6	2,6	5,7	4,3	11,2	6,4	o,59

Angaben zur Patientin F 1o :

Alter: 23 J. III-para

Menstruation: regelm. 28 / 3-4

Errechneter Geburtstermin : 3. VI. 6o.

Entbindung am : 31. V. 6o.

Kind: Junge

F 11

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	5,5	2,2	16,7	4,5	29	35,2	o,59
2	9	1	23	7	4o	12	2,66
3	14	1	12	4	31	22	1,18
4	9	3	13	2	27	21	1,o4
5	15	1	1o	6	32	21	1,19
6	8	5	14	5	32	21	1,o4
7	11	2	17	5	35	26	1,o7
			E n t b i n d u n g				
8	13	2	21	5	41	21	1,61
9	7	5	6	6	24	16	o,81
1o	11	1	21	6	39	27	1,18
11	6	3	11	6	26	1o	1,7o
12	1o	2	9	13	34	13	1,46
13	9	7	9	6	31	15	1,2o
14	8	3	16	11	38	19	1,26
15	4	2	22	7	35	21	1,23
16	4	1	22	7	34	23	1,13
17	13,2	1	19,7	4,2	38,2	2o,7	1,62
M	9,2	2,4	15,4	6,1	33,3	2o,2	1,29
G	3,3	1,7	5,4	2,5	5,o	6,o	o,45

Angaben zur Patientin F 11 :

Alter: 2o J. I-para

Menstruation: regelm. 28 / 4

Errechneter Geburtstermin: 2o. VI. 6o.

Entbindung am : 15. V. 6o.

Kind: Junge

F 13

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	3	2	27	11	43	31	o,96
2	6	5	16	11	38	24	o,91
3	13	1	2o	7	41	26	1,26
4	7	3	23	8	41	25	1,2o
5	3	1	16	9	29	2o	o,95
6	4	2	15	8	29	41	o,46
7	8	2	26	8	44	47	o,72
8	4	2	13	8	27	24	o,7o
9	6	3	13	6	28	19	1,oo
1o	6	2	16	8	32	32	o,68
11	5	2	2o	7	34	19	1,31
12	3	2	23	5	33	31	o,83
			E n t b i n d u n g				
13	3	1	18	1o	32	25	o,84
14	7	2	12	1	22	15	1,26
15	12	3	11	3	29	14	1,64
16	5	7	19	6	37	2o	1,2o
17	14	2	18	5	39	24	1,33
18	14	3	25	14	56	33	1,18
19	13	1	22	13	49	24	1,45
2o	7	1,2	22,7	11,5	42,5	31,5	1,o2
M	7,7	2,3	18,7	7,9	36,5	25,5	1,o4
σ	3,9	1,4	4,7	3,2	8,2	8,1	o,29

Angaben zur Patientin F 13 :

Alter: 21 J. I-para

Menstruation: unregelm. 3 - 7 Wch. / 3-5

Errechneter Termin : 17. V. 6o.

Entbindung am : 13.VI. 6o.

Kind: Junge

F 14

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	7	2,5	11,2	6,2	27	66,5	o,27
2	4	3	1o	7	24	39	o,35
3	5	2	13	3	23	38	o,44
4	4	-	16	13	23	63	o,31
5	11	3	21	4	39	74	o,43
6	5	5	19	4	33	45	o,53
7	1	2	17	14	34	67	o,26
8	9	2	16	1o	37	59	o,42
9	5	1	12	4	22	72	o,23
1o	5	2	14	8	29	54	o,35
11	7	2	17	12	38	55	o,43
12	6	1	17	7	31	5o	o,46
13	3	3	11	6	23	38	o,36
14	2	2	13	5	22	47	o,31
15	3	1	14	7	25	61	o,27
			E n t b i n d u n g				
16	5	4	15	7	31	68	o,29
17	4	5	5	5	19	46	o,19
18	7	2	9	3	21	34	o,47
19	2	4	18	5	29	33	o,6o
2o	6	3	15	4	28	44	o,47
21	5	1	5	2	13	33	o,3o
22	1	3	12	14	3o	43	o,3o
23	3,7	2	17	1o	32,7	47,5	o,43
M	4,8	2,4	13,8	6,9	27,5	51,1	o,36
σ	2,4	1,2	5,o	3,6	6,5	12,9	o,1o

Angaben zur Patientin F 14 :

Alter: 31 J. VI-para

Menstruation: regelm. 28 / 3-5

Errechneter Geburtstermin : 28. VI. 6o.

Entbindung am : 5.VII. 6o.

Kind: Junge

F 15

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	3	-	15	4	22	46	o,39
2	3	3	7	6	29	22	o,45
3	1	1	17	8	27	38	o,47
4	6	2	16	9	33	33	o,66
5	4	-	7	3	14	4o	o,27
6	4	-	17	8	29	65	o,16
7	2	2	15	5	24	4o	o,42
8	4	1	19	6	3o	48	o,47
9	7	-	15	5	27	71	o,3o
1o	5	-	17	6	28	41	o,53
11	4	2	17	2	25	29	o,75
12	6	2	8	7	23	59	o,23
13	-	1	14	1	16	49	o,28
			E n t b i n d u n g				
14	6	1	13	6	26	66	o,28
15	8	5	11	6	31	27	o,7o
16	7	-	1o	1	18	28	o,6o
17	5	1	17	9	32	54	o,4o
18	4	2	8	4	2o	38	o,31
19	5	2	12	4	23	23	o,73
2o	4	1	12	7	24	42	o,38
21	5,2	2,2	18	8,1	33,7	55,5	o,42
M	4,5	1,2	13,5	5,4	25,4	43,5	o,43
σ	1,9	1,2	4,3	2,4	5,4	14,3	o,17

Angaben zur Patientin F 15 :

Alter: 2o J. I-para

Menstruation: unregelm. 4 - 6 Wch./ 4-7

Errechneter Geburtstermin : 29. VI. 6o.

Entbindung am : 6.VII. 6o.

Kind: Junge

F 3

Pr.Nr.	A	a	B	b	AaBb	C	Q
1	5	3	3	-	11	6	1,33
2	6	1	6	3	16	3	4,00
3	4	3	6	1	14	6	1,66
4	8	1	4	2	15	11	1,09
5	7	1	4	-	12	19	0,57
6	6	1	2	-	9	7	1,14
7	4	2	9	2	17	13	1,00
8	2	-	4	2	8	11	0,54
9	4	2	4	3	13	11	0,72
10	4	1	3	1	9	10	0,70
11	2	2	3	1	8	21	0,23
12	5,7	2,2	11,2	2,5	21,7	23,7	0,73
13	15	2	6	2	25	15	1,40
14	11	3	5	-	19	11	1,45
15	7	3	2	3	15	7	1,28
16	2	-	6	4	12	14	0,57
17	3	1	5	4	13	16	0,50
18	3	1	5	1	10	36	0,22
19	2	2	6	2	12	29	0,27
20	7,5	2,7	13,5	5	28,5	25,5	0,81
M	5,4	1,6	5,4	1,7	14,4	14,7	1,08
s	3,3	0,9	2,9	1,4	5,6	8,5	0,82

Angaben zur Patientin F 3 :

Alter: 23 J. 0-para

Menstruation: regelm. 28 / 5

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. Barr, M.L. and Bertram, E.G.:
   Nature (London) 163, 676 (1949)

2. Davidson, W.M. and Smith, D.R.:
   Brit. Med. J. II, 6 (1954)

3. Hienz, H.A. und Ehlers, P.N.:
   Klin. Wschr. 35, 985 (1957)

4. Vereschagin, I.A.:
   Sovetskaia Meditsina 23, 28 (1959)

5. Prader, A.:
   Annales Nestle, Heft 14 (1959)

6. Hienz, H.A.:
   Dtsch. med. Wschr. 82, 1986 (1957)

7. Kosenow, W. und Scupin, R.:
   Klin. Wschr. 34, 51 (1956)

8. Wiedemann, H-R.:
   Münch.Med. Wschr. 33, 1090 (1956)

9. Overzier, C.:
   Klin. Wschr. 36, 845 (1958)

10. Moore, K.L.:
    Lancet 1959/I, 217-219

11. Kosenow, W.:
    Dtsch. med. Wschr. 83, 971 (1958)

12. Kosenow, W.:
    Klin. Wschr. 35, 75 (1957)

13. Gothe, H-D. und Hinrichsen, K.:
    Klin, Wschr. 37, 506 (1959)

14. Peiper, U. und Oehme, Joh.:
    Klin. Wschr. 34, 1067 (1956)

15. Tabulae Haematologicae
    Georg Thieme, Stuttg. 1956

16. Dihlmann, W.:
    Fol. Haematol. 77,248 (1960)

17. Spreer, F. und Burgold, H.:
    Klin. Wschr. 38, 283 (1960)

18. Felsch, G.:
    Ärztl. Wschr. 14, 813 (1959)

19. Renker, K.:
Fol. Haematol. 77, 253 (1960)

20. Sun, L.C.J. and Rokoff, A.E.:
J. clin. Endocrin. a. Metabolism. 16, 55 (1956)

21. Davidson, W.M. und Smith, D.R. in Overzier, C.:
"Die Intersexualität",
Georg Thieme, Stuttg. 1961

22. Caratzali, A., Phelps, A. und Turpin, R.:
Bull. Acad. méd., Paris 141, 496 (1957)

23. Briggs, D.K.:
Blood 13, 968 (1958)

Ich möchte die Arbeit nicht abschließen, ohne Herrn Dozent Dr. H.J. S p e c h t e r für die Durchsicht und die Übernahme des Referates aufrichtig gedankt zu haben. Verbindlichen Dank schulde ich auch Herrn Professor Dr. H. R o e m e r für die großzügige Erlaubnis, diese Untersuchungen in der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchzuführen.

Gedankt sei auch Herrn Dr. O. R u f f und Herrn Dozent Dr. W. V o g e l für die freundlichen Beratungen.

L E B E N S L A U F

Am 17. Januar 1936 wurde ich als Sohn des Facharztes für Säuglings- und Kinderkrankheiten Dr. med. Adolf Schweers und seiner Ehefrau Elfriede Schweers, geb. Schlutius, in Duisburg geboren. Die Volksschule besuchte ich vom Herbst 1942 bis Ostern 1947 in Duisburg, Karow / Mecklenburg und Oberpleis / Siegkreis. Dann trat ich in das humanistische, staatliche Landfermann-Gymnasium zu Duisburg ein und legte Ostern 1956 die Reifeprüfung ab. Seit dem Sommersemester 1956 studiere ich in Tübingen die Medizin, legte im Oktober 1958 die ärztliche Vorprüfung ab und im Herbst 1961 das Staatsexamen.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen